

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1937

N°

THESE

POUR LE

568

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIRAGA Wilhelm

Né le 4 décembre 1910 à Braïla (Roumanie)

Les Ictères Médiats de la
Chimiothérapie Antisypilitique

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas, 17

PARIS (V°)

—
1937

Imprimé en Belgique.

Année 1937

N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

SIRAGA Wilhelm

Né le 4 décembre 1910 à Braïla (Roumanie)

Les Ictères Médiats de la Chimiothérapie Antisypilitique

Président : M. N. FIESSINGER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas, 17

PARIS (V^e)

1937

LE DOYEN: ROUSSY

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie... ..	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOSVKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale... ..	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLART.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABRE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique... ..	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANCON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE . . Pathologie chirurgicale.
 BARIETY . . Pathologie médicale.
 BENARD (Henri) . Pathologie médicale
 BERNARD Etienne. Pathol. médicale.
 BEZANÇON (Justin). Hydrologie.
 BOULIN . . Pathologie médicale.
 BULLIARD . Histologie
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 COSTE . . Pathologie médicale.
 DOGNON . . Physique.
 FEY . . . Urologie.
 FUNCK . . Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD . Parasitologie.
 GASTINEL . Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES . Patho-
 logie chirurgicale.
 GAYET . . Physiologie.
 DE GENNES . Pathologie médicale.
 GIROUD . . Histologie.
 HAGUENAU . Pathologie médicale.
 HALPHEN . . Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD . . Pharmacologie.
 HUGUENIN . Anatomie pathologique.
 JOANNON . Hygiène.
 LACOMME . . Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale
 LELONG . . Pathologie médicale.
 LEMAIRE . . Pathologie expérimenta-
 le.
 LEVEUF . . Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY . Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychi-
 âtrie.
 MENEGAUX . Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET . Pathologie médicale.
 MOREAU . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN . . Pathologie médicale.
 OBERLING . Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS . Pathologie chi-
 rurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES . . Obstétrique.
 RENARD . . Ophtalmologie.
 RICHEL . . Physiologie.
 SANNIE . . Chimie biologique.
 SENEQUE . . Pathologie chirurgicale.
 TROISIER . . Pathologie expérimenta-
 le.
 TURPIN . . Pathologie médicale.
 VIGNES . . Obstétrique.
 WILMOTH . . Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET . . Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUENIOT . . Obstétrique.

MM.

LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LEROUX . . Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 PHILIBERT . Bactériologie.
 VAUDESCAL . Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale	BASSET . . .	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN . . .		BROCQ . . .	
BRULE		CADENAT . . .	
CHABROL		GATELLIER . .	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ . .	
PASTEUR		VELTER	
VALLERY- RADOT			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé .	. Education physique.
LEDOUX-LEBARD	. Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé . . .	. Microbiologie.
RUPPE	. Stomatologie.
WEIL-HALLE	. Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qu'il lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en eût leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE

qui au prix d'une vie entière de travail et de sacrifices m'a permis d'achever mes études.

Je lui dédie ce travail comme faible témoignage de ma reconnaissance et de mon amour filial.

A MA GRAND'MERE.

Avec ma gratitude et ma reconnaissance pour son dévouement.

A MON FRERE.

Avec ma profonde affection.

A M. KAUFMAN.

Témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA TANTE, A MES COUSINS ET COUSINES.

qui ont été pour moi à Paris une seconde famille.
Toute ma gratitude.

A MES COUSINS

les Docteurs CASSIAN-BLUM et Martin LUDMER.

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR N. FIESSINGER,

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée.
Médecin de l'Hôpital Necker.

*En témoignage de respectueuse reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous a fait en ac-
ceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. TZANCK.

Médecin de l'Hôpital St-Louis,

*qui a été pour nous le maître bienveillant ;
qui a inspiré et a eu l'obligeance de diriger ce
travail;*

*qu'il veuille bien trouver ici l'hommage de notre
vive gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX.

Stage :

Monsieur le Professeur F. BEZANÇON.

Monsieur le Professeur P. DELBET.

Externat :

Monsieur le Docteur P. FREDET.

Monsieur le Docteur A. JACQUELIN.

Monsieur le Docteur Ch. GANDY.

Monsieur le Docteur Ch. FLANDIN.

Monsieur le Docteur A. TZANCK.

Monsieur le Docteur Ch. LEVANT.

Monsieur le Docteur P. PRUVOST.

Monsieur le Professeur E. HALPHEN.

A MESSIEURS LES DOCTEURS:

S. OBERLIN, chirurgien des Hôpitaux.

A. ESCALIER, médecin des Hôpitaux.

H. SERGENT, J. SALOMON, P. PASQUALINI, assistants des Hôpitaux.

AU DOCTEUR Edwin SIDI, assistant de l'Hôpital St-Louis,
avec notre reconnaissance et notre amitié.

INTRODUCTION

En 1934, comme externe dans le service de notre maître Tzanck à l'hôpital Broca, nous avons eu l'occasion de participer au dépouillement de 12.765 observations de syphilitiques traités au dispensaire Fracastor, ces 20 dernières années.

On a pu relever sur ce nombre 843 cas d'ictères parathérapeutiques.

Ces observations ont déjà fait l'objet de plusieurs communications à la Société médicale des Hôpitaux de Paris :

— à la séance du 18 Janvier 1935 :

complications viscérales de la chimiothérapie. Importance de la Dermatologie pour leur interprétation,
par Tzanck.

— à la séance du 1er Janvier :

Hépatites syphilitiques et hépatites médicamenteuses,
par A. Tzanck, A. Bensaude et M. Cachin.

— et le 15 Février de la même année :

L'ictère grave de la syphilis précoce.

Les ictères de la chimiothérapie. Analyse pathogénique,
par Tzanck, D. Cachin et J. Boyer.

Les caractères propres de l'intolérance hépatique,
par A. Tzanck.

Enfin dans un travail d'ensemble, Augelici reprend dans sa thèse la même question.

Il nous semble, qu'à l'heure actuelle, on peut apporter quelques nouvelles précisions sur les ictères qui surviennent au cours de la chimiothérapie anti-syphilitique.

Nous nous attacherons surtout à étudier dans ce travail, un groupe d'ictères particulier dans son ensemble clinique, dans ses conditions d'apparitions, dans les discussions pathogéniques qu'il soulève et enfin par les déductions pratiques qui s'en dégagent :

les Ictères médiateurs.

HISTORIQUE.

La question des ictères de la chimiothérapie a donné lieu à de nombreux travaux.

Dès 1910, paraissent les premières observations de Rill, Waelsch, Lube, et en France de Balzer. Peu de temps après, sont publiés les premiers cas mortels (Ehrlich, Hirsch, Hoffman 1911.)

La première explication qu'on a fournie sur l'origine de ces ictères est la *toxicité*.

Mais bientôt, comme cette pathogénie, n'était pas suffisante pour expliquer tous les cas, on a incriminé la *syphilis*. Mr. Milian, en 1913, dans un travail d'ensemble, reprend l'étude de cette question. Tout en reconnaissant l'existence certaine d'ictères toxiques, il invoque dans la majorité des cas une étiologie *syphilitique* :

— tantôt par *réaction de Herzheimer*.

— tantôt *d'hépto-récidive*.

En 1921, Emery et Morin, opposent aux notions antérieures de toxicité et de hépatite syphilitique deux conceptions nouvelles :

— la théorie d'un processus infectieux, réveillé par la thérapeutique arsénicale, invoquée par Chevallier et Pailard et

— la notion d'une nocivité particulière du médicament.

En 1928, toutes ces pathogénies sont reprises et développées tant à la Société de Dermatologie qu'à la Société médicale des Hôpitaux.

Pour Sicard, les ictères précoces peuvent être syphilitiques (réactions de Herxheimer), par contre les ictères tardifs sont toujours toxiques.

Pour Milian la presque totalité des cas relève de la syphilis, les précoces par réaction de Herxheimer, les tardifs par hépato-rechute.

Ravaut incrimine un conflit thérapeutique et fait jouer un rôle à la fois à l'action toxique de l'arsenic et à la lyse du tréponème au niveau du foie.

Sezary, dans la thèse de son élève Parnet, admet que l'ictère thérapeutique est un ictère infectieux banal, déclenché par l'action biotropique du médicament.

Cette hypothèse est d'ailleurs la plus couramment admise.

Enfin, dès 1928, notre maître Tzanck, apportait une nouvelle hypothèse, celle de *l'intolérance hépatique*, pour expliquer certains cas d'ictère.

Cette notion a été reprise récemment, sous le nom d'allergie hépatique par Gâté et ses élèves, (thèses de Cuilleret et Masson).

ETIOLOGIE

Fréquents autrefois, les ictères chimiothérapiques sont beaucoup plus rares à l'heure actuelle.

L'Arsenic, et surtout le Novarsénobenzène reste la cause la plus fréquente de ces ictères.

Le Hg et le Bismuth sont infiniment moins souvent rencontrés à l'origine de cet ictère.

Sa date d'apparition est variable :

- le plus souvent c'est un *ictère tardif*, apparaissant, habituellement au cours, à la fin ou même un à deux mois après la fin de la série.
 - quelquefois, cet *ictère est plus précoce*, sa date d'apparition est plus précise; il apparaît à la troisième, parfois à la deuxième, et même à la première injection.
-

CLINIQUE

L'ictère chimiothérapique revêt cliniquement — et sur ce point tous les auteurs sont d'accord — l'aspect d'un *ictère catarrhal*.

- Cet ictère catarrhal, tel qu'on le rencontre le plus souvent, est un *ictère tardif*, survenant au cours du traitement, souvent à la fin et même un à deux mois après la fin de la série.
- Son apparition est généralement précédée de *signes prodromiques* d'ordre digestif :
 - état saburral, anorexie, parfois même douleurs solaires, ce qui pour Loeper et Carrié constituerait la traduction d'une réaction pancréatique; enfin des troubles intestinaux, de la diarrhée.
- constitué, le tableau clinique est celui d'un ictère par rétention, complet ou dissocié, avec urines foncées, décoloration des matières. Rien, dans cet ensemble, n'apporte une indication utile, qui permettrait d'éclairer son étiologie.
- Mais fait intéressant, et qu'il faut souligner, *cet ictère évolue toujours ou presque toujours pour son propre compte* ;

Il ne s'accompagne ni d'anthralgies, ni de purpuras,

ni de raschs éruptifs, ni de troubles sanguins appréciables. On n'observe pas de participation rénale.

Il s'agit d'un ictère, symptôme unique, et constituant à lui tout seul le tableau clinique.

Ce n'est que très exceptionnellement qu'on l'a vu s'accompagner d'autres manifestations, telles que l'érythrodermie ou une polynévrite.

Ictère isolé, apyrétique le plus souvent, avec un retentissement minime sur l'état général, tels sont dans son ensemble les caractères de l'ictère chimiothérapique, tel qu'on le rencontre le plus souvent.

Sa durée totale n'excède guère 15 jours à 1 mois.

Son pronostic est habituellement favorable.

Il existe cependant un groupe d'ictères survenant au cours de la chimiothérapie antisiphilitique, qui se distinguent de l'ictère catarrhal.

Ce groupe a été individualisé par A. Tzanck, Layani et Negreanu, et a fait l'objet d'une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris à la séance du 19 Juin 1936.

Ces ictères se distinguent de l'ictère catarrhal par :

- leur allure clinique.
- leurs conditions d'apparitions.
- leur gravité possible, s'opposant ainsi à la bénignité habituelle des ictères que nous avons décrits plus haut.

Ce sont ces ictères, plus *précoces*, dans leur apparition, que nous appellerons les « *ictères médiats* ».

Nous allons souligner les quelques traits cliniques qui les différencient des ictères précédemment décrits :

- 1) leur date d'apparition est plus précise ; ils surviennent

en effet à la 3^{me}, parfois à la 2^{me} et même à la 1^{re} piqûre — plus souvent aux environs du 10^{me} jour.

2) dans quelques cas, à la dernière piqûre est survenue une crise nitritoïde —; il est plus fréquent de voir l'ictère précédé par une poussée d'urticaire, par des arthralgies ou des éruptions cutanées.

Les troubles digestifs, manquent en règle à cette phase prémonitoire; ils n'apparaissent souvent que lorsque l'ictère est déjà installé.

3) L'apparition de l'ictère lui-même, est *soudaine, brusque, explosive*. C'est souvent en quelques heures que l'ictère teinte successivement muqueuses et teguments.

4) D'autres troubles viennent souvent s'ajouter au tableau clinique.

a) Des troubles sanguins d'abord :

— purpuras, hémorragies des muqueuses et même hémorragies viscérales.

— le temps de coagulation est franchement allongé.

Ces troubles sanguins peuvent être d'une importance telle, qu'ils dominent la scène clinique.

b) les symptômes que nous avons signalé à la période prodromique, peuvent persister à la période d'état de l'ictère; d'autres peuvent en apparaître — tels les : bouffées thermiques, les éruptions d'herpès.

c) Enfin dans certaines formes graves — *l'albuminurie* est un des symptômes importants du tableau clinique. Elle est importante, souvent massive ; en même temps le taux de l'urée sanguine atteint des chiffres souvent élevés. Le tout réalise le tableau d'une véritable *hépato-néphrite*.

En somme :

Ictère, accompagné de symptômes nombreux et parfois fort divers ; son évolution est souvent aussi bénigne que celle de l'ictère catarrhal. Cependant *son pronostic* n'est pas toujours aussi favorable.

C'est en effet parmi ces ictères précoces de la chimiothérapie, que l'on rencontre la presque totalité des cas mortels. C'est là un des caractères essentiels de l'ictère précoce qui mérite d'être souligné.

Ainsi donc, par la seule description clinique et sans entrer dans la discussion pathogénique des ictères de la chimiothérapie, on peut diviser ces derniers en 2 groupes bien distincts :

a) *l'ictère tardif*, à type d'ictère catarrhal, évoluant pour son propre compte, comme l'enythrodermie, l'agranulocytose, les polynévrites.

b) *l'ictère médiate*, faisant presque toujours partie d'un ensemble symptomatique varié. Précédé quelquefois par une crise nitritoïde, accompagné très souvent par des arthralgies, des raschs, de purpura, d'urticaire, de nombreuses manifestations rénales ou nerveuses.

Ce sont précisément ces traits qui ont suggéré à Tzanck l'idée de rapprocher ce syndrome secondaire de la chimiothérapie, du syndrome secondaire des maladies infectieuses, décrit par Hutinel.

ESSAIS D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Nous avons rapidement énuméré au début de ce travail, les principales hypothèses pathogéniques émises jusqu'à aujourd'hui au sujet des ictères survenant au cours de la chimiothérapie antisypilitique.

Avant d'entreprendre l'étude de la pathogénie des *ictères médiate*s, sujet de ce travail, nous estimons nécessaire de résumer les constatations qu'a permis de faire le dépouillement des observations recueillies depuis 20 ans au dispensaire Fracastor de l'hôpital Broca.

L'INTOXICATION :

a été la première théorie émise au sujet des ictères chimiothérapiques.

Le fait que ces accidents survenaient surtout au cours d'un traitement arsenical et son extrême rareté avec les autres produits antisyphilitiques ;

le fait également que ces ictères étaient plus fréquents au cours de certaines séries ;

plus fréquents aussi au cours de certaines années —

sont autant d'arguments en faveur de cette hypothèse et soulignent la part indéniable du médicament dans le déterminisme de l'ictère.

Cependant, *cet élément toxique, n'intervient pour ainsi dire jamais d'une façon isolée.*

Pour affirmer la nature toxique de l'ictère, certaines conditions doivent être exigées :

Son apparition après un traitement intense et prolongé, dépassant 10 gr. de novar p. ex.

— une atteinte hépatique antérieure, surtout par alcoolisme et qui expliquerait l'abaissement du seuil de l'intoxication, puisque les mêmes doses sont supportées sans incidents par d'autres malades.

— la possibilité de reproduire le même accident, avec des doses analogues, chez l'animal.

Ces ictères toxiques, tels que nous les avons envisagés, sont en réalité très rares; en effet on ne relève que 7 cas sur 834 cas d'ictères de la statistique que nous avons utilisée pour ce travail.

En somme : l'ictère véritablement toxique est rare au cours de la chimiothérapie anti-syphilitique. Dans la plupart des cas, le traitement peut être repris avec le même produit, sans jamais reproduire l'ictère.

C'est là un fait capital, bien mis en évidence par Milian et d'un très grand intérêt pratique.

L'infection

a été ensuite considérée comme étant à l'origine de la plupart des ictères chimiothérapiques;

Syphilitique : par réaction de Herxheimer et hépato-rechute.

Banale : c'est le *Biotropisme* de Milian.

On sait que pour Milian il faut distinguer parmi les phénomènes de Biotropisme, ceux qui concernent l'exaltation du virus de la maladie traitée elle-même (*Biotropisme direct*) et ceux qui concernent l'exaltation de microbes banaux, vivant à l'état saprophyte (*Biotropisme indirect*).

Pour la première interprétation l'ictère biotropique de la chimiothérapie est un ictère syphilitique (Milian);

Pour la seconde, l'ictère biotropique de la chimiothérapie est surtout un ictère catarrhal infectieux, banal (Chevallier, Paillard, Brulé, Sezary).

Reprenons d'abord le premier groupe. *L'ictère de la chimiothérapie est-il un ictère syphilitique?*

Le gros argument en faveur de cette hypothèse est non seulement la possibilité de poursuivre le traitement malgré cet ictère, mais encore l'atténuation courante de cette complication sous l'influence du traitement antisypilitique.

Cette conception évidemment se rapproche singulièrement des deux problèmes des ictères par réaction de Herxheimer et par hépto-rechute.

Reprenons ces deux hypothèses :

Réaction de Herxheimer.

Elle nous semble extrêmement rare au niveau de la cellule hépatique, comme elle l'est d'ailleurs aussi au niveau des téguments.

Nous n'avons relevé ce mécanisme que dans 2 cas sur 834.

Pour considérer un ictère comme relevant d'une réaction de Herxheimer, il faut que :

- l'ictère survienne dès la première piqûre, en pleine syphilis secondaire, avec réaction serologique positive et pouvant s'accompagner d'efflorescence d'accidents cutanéo-muqueux; le tout s'atténuant à la deuxième, puis à la troisième piqûre; date précisément à laquelle apparaît la complication qui nous préoccupe.

L'hépto-rechute

qui a été à un moment donné beaucoup plus fréquente que la réaction de Herxheimer, dans l'étiologie des ictères chimiothérapiques. Nous avons relevé 30 cas, qui peuvent entrer

dans cette catégorie. Ce qui donne un pourcentage global plus élevé dans la statistique du dispensaire Fracastor.

Il s'agissait dans presque tous les cas :

- d'une syphilis secondaire ou tertiaire en pleine activité sérologique ;
- la cessation du traitement après quelques injections ayant négativé les réactions sérologiques.
- l'apparition tardive d'un ictère au bout de plusieurs semaines, coïncidant avec la réapparition d'un B. W. positif. Ce sont là les circonstances dans lesquelles se produirait une neuro-récidive.
- enfin la coexistence de réapparition de manifestations cutanéomuqueuses syphilitiques, un chancre redux par exemple.

Peut être, est-ce à cette pathogénie qu'il faut rapprocher un très grand nombre d'ictères observés lors des débuts de la chimiothérapie, à l'époque où guidé par l'idée de la « thérapia stérilisans magna », on pratiquait couramment 3 ou 4 injections d'Arsénobenzènes ou novar, suivies d'une interruption prolongée du traitement; ce sont ces circonstances que réalisaient un traitement massif et rapidement interrompu; il donnait lieu à toute une série de complications, rentrant dans les cas de rechutes ou des récidives (neuro-récidives, p. ex.)

Or le traitement méthodique, tel qu'il est appliqué actuellement, s'oppose en tous points à ces thérapeutiques brutales et insuffisantes.

Et de fait, les neuro-récidives ont presque complètement disparues.

Il en était exactement de même pour les chancres redux si

fréquents dans les premiers types de traitement. Inexistants de nos jours ou uniquement observés dans les circonstances mêmes, nécessaires à leur apparition.

Il nous semble que l'histoire des hépato-rechutes, est en tous points comparable aux neuro-récidives et aux véritables dermo-rechutes que sont les chancres redux.

Aussi est-on en droit de considérer que les circonstances quasi expérimentales, nécessaires à la réalisation d'une hépato-rechute ayant disparues, cette interprétation pathogénique, n'est plus valable lorsqu'elle survient au cours d'un traitement dont la conduite met précisément à l'abri de rechutes de tous ordres.

Biotropisme indirect

ou origine infectieuse banale des ictères de la chimiothérapie ; ils seraient dûs à des germes exaltés sous l'influence du traitement et se rattachant ainsi à la notion classique des *virus de sortie*.

Le gros argument en faveur de cette hypothèse est le fait que leur symptomatologie est analogue à celle des ictères survenant en dehors de toute médication anti-syphilitique.

Ils seraient l'analogue des éruptions cutanées, survenant vers le 10ième jour et qui pour Milian seraient autant de rougeoles, de scarlatines, etc.

L'agent infectieux de cet ictère restant à découvrir, cette conception ne saurait être considérée que comme une hypothèse.

Nous reviendrons d'ailleurs longuement sur ce point de pathogénie, à propos de la discussion des ictères médiats.

L'intolérance hépatique:

enfin, est la plus récente des interprétations que l'on donne à ces ictères chimiothérapiques.

Elle a été développée pour la première fois par Tzanck dans un rapport à l'Académie de Médecine en 1927, sur les accidents du Novar.

En faveur de cette pathogénie milite le fait que l'on retrouve ici tous les facteurs qui interviennent dans l'intolérance, telle qu'elle se manifeste au niveau d'autres organes.

- même réaction pour des causes très diverses (Novar, Mercure, etc.)
- peut survenir pour les doses les plus variées, selon les sujets.
- la réaction une fois manifestée disparaît le plus souvent sans laisser la moindre trace.
- fréquemment elle s'accompagne d'autres manifestations d'intolérance tissulaire ou organique.
- cet accident est le plus souvent absolument indépendant de toute tare hépatique antérieure..

Nous avons, très rapidement passé en revue les différentes hypothèses émises jusqu'ici pour expliquer l'apparition des ictères au cours de la chimiothérapie anti-syphilitique.

Il résulte de ceci que l'intoxication et la syphilis, cette dernière sous ses deux formes: réaction de Herxheimer et hépatorécidive sont beaucoup plus rares qu'on ne le croyait généralement.

Nous avons vu les différents critères qu'il fallait exiger,

pour faire rentrer tel ictère dans tel groupe ou dans tel autre.

Pour les *ictères médiate*s qui nous préoccupent plus spécialement, la discussion étiologique se trouve restreinte, en raison de ce que nous avons écrit plus haut.

Tout comme pour les ictères chimiothérapiques en général, intoxication et syphilis resteront des causes exceptionnelles.

Restent le biotropisme et l'intolérance hépatique.

Nous verrons de ce qui va suivre, qu'à propos des ictères médiates, de leur symptomatologie, de leurs conditions d'apparition, de leur évolution, de nouveaux problèmes pathogéniques vont être soulevés ; de nouvelles précisions, basées sur l'observation clinique pouvant être apportées.

PATHOGENIE DES ICTERES MEDIATS

Nous avons déjà vu au cours de cet exposé, que les ictères médiats, revêtaient un aspect clinique particulier, ce qui permet de les isoler en un groupe nettement individualisé.

Rappelons que :

- leur date d'apparition est presque toujours la même : au environ du 10^m jour.
- qu'ils sont le plus souvent précédés ou accompagnés pendant leur évolution d'un ensemble de symptômes, dont la signification est particulière et sur laquelle nous reviendrons.
- et enfin cliniquement ils se distinguent de l'ictère catarrhal banal, par l'absence de signes prodromiques d'ordre digestifs, par son apparition brusque, soudaine, explosive.
- son pronostic est différent : la presque totalité des cas mortels leur appartiennent.

Il semblerait cependant, dès le prime-abord que, tout comme l'ictère catarrhal banal, l'ictère médiate de la chimiothérapie est un *ictère infectieux*, déclenché par la chimiothérapie, par conséquent, *ictère par biotropisme*.

En effet classiquement et encore presque unanimement admis à l'heure actuelle, l'ictère catarrhal est une angiocholite primitive, infectieuse et bénigne.

L'agent infectieux n'est cependant pas encore défini.

On a incriminé certains microbes connus, cultivables, non spécifiques; d'autrefois, un virus inconnu et incultivable.

De toute façon et dans tous les cas, les hémocultures et les inoculations restent toutes négatives.

On peut donc éliminer les microbes connus, cultivables, comme le streptocoque, le taphylocoque, les bacilles typhiques et paratyphiques.

Bien que le germe de cet ictère infectieux soit donc resté inconnu jusqu'aujourd'hui il est classique de dire que sa symptomatologie est suffisamment explicite, pour le considérer comme tel.

La fièvre, l'asthénie et les troubles digestifs, l'ictère avec souvent hépatomégalie et surtout *l'épidémicité* sont autant d'arguments qui plaident en faveur de l'origine infectieuse de cet ictère.

Reprenons chacun de ces arguments et examinons-les d'un peu plus près.

— la fièvre, à elle seule, ne suffit pas pour incriminer un germe pathogène quelconque comme étant à l'origine de cet ictère. L'injection de corps microbiens tués, l'injection de certaines protéïnes est suffisante pour donner une élévation de la température; il est à peine besoin de rappeler l'hyperthermie provoquée par la piqûre du 4^me ventricule; la fièvre enfin accompagne la maladie sérique.

—l'asthénie, les troubles digestifs, l'ictère et l'hépatomégalie, ne sont pas nécessairement en rapport avec une infection. L'intoxication réalise exactement le même syndrome clinique et l'hépatomégalie ne traduit souvent qu'un proces-

sus de défense de l'organisme contre les agressions les plus diverses.

Tous ces phénomènes sont manifestement d'ordre *inflammatoire*. Mais l'inflammation ne relève pas uniquement de l'infection.

— *reste l'épidémicité*, et c'est là évidemment, l'argument le plus puissant et le plus troublant en faveur de l'origine infectieuse de ces ictères.

Mais il faut à ce sujet distinguer :

- a) les circonstances dans lesquelles l'épidémicité est manifeste et dans lesquelles cette interprétation est parfaitement légitime.
- b) les mauvaises séries, ayant donné naissance à de véritables épidémies qui n'auraient pas été retrouvées avec d'autres séries ; cette fois c'est l'intoxication qui semble légitime.
- c) les ictères de la chimiothérapie, tels que nous les observons à l'heure actuelle où l'épidémicité ne se retrouve guère. Ces ictères sont isolés, dans notre statistique portant sur plus de 800 cas, nous n'avons pas retrouvé cette épidémicité et le problème se pose dès lors, comme pour les autres accidents de la chimiothérapie.

Un fait est certain :

— c'est que le microbe de ces ictères catarrhaux benins n'a pas encore été identifié.

— bien que déclenchés par un traitement chimiothérapique, celui-ci peut-être repris dans un grand nombre de cas, sans que l'on puisse obtenir pour cela une récurrence de l'ictère.

Il s'agirait donc dans tous ces cas d'infections hépatiques

immunisantes, ce qui semble difficile à admettre pour tous les cas.

On voit donc, que l'analyse minutieuse de tous les arguments en faveur de la nature infectieuse de l'ictère chimiothérapique, doit nous faire, faire de multiples réserves.

Ce sont tous ces faits non expliqués, qui ont incité notre maître Tzanck à orienter ses recherches dans une autre direction et à chercher une autre interprétation de ces ictères.

Certains caractères cliniques de *ces ictères médiateurs* frappent dès leur prime-abord.

— la fréquence extrême avec laquelle on rencontre dans la phase prémonitoire de son installation l'existence de phénomènes tels que :

urticaire, arthralgie, rashs cutanés, tous phénomènes réactionnels, fréquents, bien connus, et sur la nature desquels la plupart des auteurs sont d'accord.

— cet ictère disparaît sans laisser de traces.

— son apparition est absolument indépendante de toute tare hépatique antérieure.

Ce sont là autant de caractères propres à l'intolérance hépatique et exposés au cours de la communication faite par Tzanck à la séance du 1er Février 1935 de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

En somme : il résulte de tout ceci que le problème de la pathogénie des ictères médiateurs de la chimiothérapie anti-syphilitique, se trouve à la fois :

— simplifié et

— déplacé.

- 1) En effet on peut affirmer à l'heure actuelle que :
 - l'origine toxique de ces ictères sera rarement incriminée.
 - la réaction de Herxheimer et l'hépto-récidive sont exceptionnelles, comme le sont d'ailleurs ces mêmes processus au niveau des téguments.

2) Le problème se trouve en outre déplacé : la connaissance de certains faits et problèmes soulevés par la chimiothérapie, permettent de discuter la nature de l'*ictère catarrhal lui-même*.

Car si l'ictère catarrhal banal est toujours d'origine infectieuse, les ictères catarrhaux de la chimiothérapie le sont forcément aussi. L'identité de ces deux ictères étant unanimement admise.

Mais l'ictère chimiothérapique peut comporter la signification d'une *réaction d'intolérance individuelle*, comparable à une poussée d'urticaire, une érythrodermie, un rhumatisme chimiothérapique.

Ainsi donc, alors que jusqu'à présent, on considérait tous les ictères chimiothérapiques comme des ictères infectieux, en raison de leur analogie avec les ictères catarrhaux, actuellement, on peut inverser le problème et dire que :

Si l'on admet de plus en plus à l'heure actuelle, que l'ictère chimiothérapique est souvent dû à une réaction d'intolérance individuelle, l'ictère catarrhal ne peut-il relever du même processus, en dehors de toute chimiothérapie?

L'ictère catarrhal *est inflammatoire* mais pas nécessairement infectieux.

Ces deux termes ne sont pas synonymes.

Telles sont les considérations pathogéniques que permet de dégager la seule étude des faits cliniques.

Voyons maintenant ce que l'étude histologique des lésions hépatiques et l'expérimentation permettent d'ajouter aux conceptions exposées plus haut.

Caroli et Ferroir reprenant les travaux de Fiessinger, d'Eppinger et le mémoire de Klemperer, dans une communication faite à la Société médicale des Hôpitaux de Paris en 1935 (*Bulletin de la Société Médicale des Hôp.* page 604) ont trouvé que :

la plus frappante des lésions hépatiques est *l'œdème trabéculaire*.

« Celui-ci apparaît sous l'aspect d'un gonflement considérable du protoplasma cellulaire.

Les travées hydropiques entrent au contact les unes des autres et compriment de la sorte aussi bien les vaisseaux que les canalicules biliaires ».

Eppinger, dans un mémoire récent désigne ces lésions sous le nom « *d'hépatite séreuse* ».

Mais pour cet auteur l'œdème intéresse non pas la cellule hépatique, mais l'espace lymphatique, déterminant par compression le blocage des voies pré-capillaires.

Cette notion d'œdème hépatique rend compte pour une certaine part de l'aligurie, de la polyglobulie et d'une sorte de sidération fonctionnelle du foie, que libère la crise polyurique terminale.

Au point de vue expérimental, *l'Histamine* injectée dans le derme, provoque une papule urticaire caractéristique.

Eppinger a montré récemment que, injectée à des sujets atteints d'ictère catarrhal, cette même histamine semble augmenter le trouble hépato-cellulaire, ce que traduit une ascension considérable de la galactosurie provoquée.

Comme conclusion Caroli et Ferroir disent :

« On peut admettre que l'ictère est au foie ce que l'urticaire est à la peau et que l'association de fluxion articulaire, d'œdème cutanée et d'œdème hépatique ne sont que des déterminations différentes d'un même état allergique ».

N'est-ce pas revenir en d'autres termes et par une autre voie à la notion de *l'intolérance hépatique* ?

Grâce à cette notion nouvelle, ne peut-on aller plus loin dans l'analyse pathogénique de ces phénomènes ?

L'ictère catarrhal de la chimiothérapie banale, survenant tardivement et dans les mêmes circonstances que les autres manifestations tardives de la chimiothérapie, érythrodermie, polynévrite, etc., semble relever comme eux d'un processus tissulaire.

Au contraire, *l'ictère médial*, survient avec un cortège de complications comme les raschs, les arthralgies, purpuras, apoplexie séreuse, toutes complications qui évoquent plus particulièrement l'idée de *troubles régulateurs d'ordre vaso-moteur*.

Il y a intolérance dans les deux cas. Mais les *ictères tardifs* constitueraient une *intolérance tissulaire*, les *ictères médiaux* une *intolérance vaso-motrice*.

Et c'est ce mécanisme pathogénique, qui selon Tzanck déterminerait l'allure clinique un peu particulière de l'ictère médial, sa brusquerie, peut être même sa *gravité* réservée à certains de ces cas.

Reste à préciser maintenant un dernier point.

Toutes les manifestations de l'intolérance au cours de la chimiothérapie ont tendance à récidiver à chaque reprise du traitement, qui les a tout d'abord déclenchés, alors que l'ictère qui les accompagne ne récidive presque jamais (12 cas sur 834.)

L'étude de l'intolérance hépatique nous met donc en présence d'un phénomène nouveau et qui semble au premier abord, être en contradiction avec les caractères les plus précis de l'intolérance.

En effet, un des faits les plus précis de l'intolérance, c'est de pouvoir reproduire, presque à coup sûr les mêmes phénomènes, avec les mêmes causes ou d'autres causes, chez le même individu.

L'explication de ce phénomène va nous être fournie par la nature physiologique même de la glande hépatique.

Organe à fonctions diverses et nombreuses, le foie chargé de l'assimilation, doit constamment assurer la transformation d'aliments très divers, qui subissent une première transformation au niveau du tube digestif et sont amenés à lui par la veine Porte.

Dès lors, le foie apparaît comme un *organe d'adaptation*.

La désensibilisation, peut être considérée comme une adaptation de cet ordre.

Le foie serait donc capable de se désensibiliser lui-même, si bien entendu il n'a pas été frappé à mort.

Ainsi apparaît là un des caractères les plus intéressants de l'intolérance hépatique. Il tient aux fonctions même dont est

chargé le foie, organe à fonctions multiples et surtout *organe d'adaptation*.

L'intolérance hépatique, se distingue par là, d'une façon très nette de l'intolérance rénale.

Le rein en effet, organe à fonctions limitées et en quelque sorte stéréotypées, a moins de ressources que le foie devant les processus biologiques nouveaux qui se présentent à lui.

Pour terminer, tout ceci va nous permettre d'insister sur un des caractères principaux de *l'intolérance* en tant que phénomène général.

Les aspects cliniques de l'intolérance sont variables suivant l'organe intéressé.

Ce sont les caractères particuliers de l'intolérance hépatique, que revêt l'aspect clinique des ictères, que nous avons voulu souligner au cours de ce dernier chapitre.

CONCLUSIONS.

1°) — L'ictère est l'une des complications les plus importantes de la chimiothérapie.

— plus fréquent autrefois que de nos jours.

— plus fréquent avec les composés arsenicaux organiques, qu'avec le Bismuth et le Mercure.

— Il a donné lieu à des discussions théoriques passionnées, d'une importance pratique de premier ordre ; car la ligue de conduite thérapeutique dépend précisément de l'interprétation pathogénique de cette complication.

2°) — Actuellement si les interprétations sont encore différentes, il est un point sur lequel on s'accorde de plus en plus. C'est l'*identité de l'ictère de la chimiothérapie avec l'ictère catarrhal* survenant en dehors de tout traitement.

En tout cas, dans une statistique à laquelle nous faisons allusion au cours de ce travail on a pu reconnaître que :

- a) les ictères *manifestement et uniquement toxiques* sont rarissimes.
- b) les ictères *syphilitiques* par réactions de Herxheimer ou par hépato-rechute sont évitables grâce à un traitement méthodique.

- c) que la totalité des ictères de la chimiothérapie sont assimilables à des *ictères catarrhaux*.

3°) — L'identité de l'ictère chimiothérapique et de l'ictère catarrhal étant admise, le problème pathogénique se trouve en quelque sorte décalé ;

la question primordiale qui se pose est celle de la nature de l'ictère catarrhal lui-même, qui peut être soit d'origine infectieuse, soit d'origine réactionnelle.

L'étude des ictères de la chimiothérapie apporte un élément de plus pour l'analyse de ce problème.

Deux hypothèses demeurent en présence :

- a) *infection* (Chevallier, Sezary, Brulé, etc.)
- b) *réaction* (Tzanck et ses élèves, et de qui se rapproche Eppinger, Gâté et l'école lyonnaise, Caroli et Ferroir.)

4°) — Cependant, si la grande majorité des ictères de la chimiothérapie méritent leur assimilation avec l'ictère catarrhal, un certain nombre d'entre eux présente des caractères communs, qui justifient la création d'un type autonome des ictères de la chimiothérapie :

Ce sont les *ictères médiate*s.

5°) — Ceux-ci sont individualisés par les caractères suivants :

- la date plus précise de leur apparition : aux environs du 10^{me} jour.
- ils sont précédés ou accompagnés par les phénomènes réactionnels tels que: l'urticaire, les arthralgies, les *raschs* cutanés.
- l'absence ou le peu d'importance de troubles digestifs dans la phase prémonitoire de l'ictère.

- l'apparition brusque, soudaine et explosive de l'ictère.
- la fréquence des troubles tels que : purpuras, hémorragies des muqueuses et même hémorragies viscérales des troubles hématologiques.
- enfin l'association fréquente d'albuminurie et d'élévation du taux de l'urée sanguine.
- son pronostic est souvent moins bénin que celui de l'ictère tardif ; c'est en effet presque exclusivement parmi ce groupe d'ictères qu'on rencontre les cas mortels.

6°) — Si les ictères médiateurs de la chimiothérapie se distinguent de l'ictère catarrhal ; par contre ils se rapprochent d'une classe particulière de manifestation de la chimiothérapie : les accidents du 10^me jour, qui réunissent :

- les raschs,
- les réactions fébriles,
- les purpuras du 10^me jour,
- les arthralgies du 10^me jour,

Toutes manifestations qui évoquent le mécanisme d'ordre vaso-moteur.

On peut y ajouter un certain nombre de manifestations plus rares, mais observées elles aussi dans les mêmes circonstances :

- pancréatite.
- accidents nerveux, apoplexie séreuse, troubles mentaux.

L'ensemble réalisant un *véritable syndrome secondaire de la chimiothérapie* assez analogue au syndrome secondaire des maladies infectieuses de Hutinel.

7°) — Cette date du 10^{me} jour, peut prendre dès lors toute sa signification.

C'est la période d'incubation nécessaire pour la réalisation de l'anaphylaxie expérimentale.

C'est la date approximative de l'éclosion de la maladie sérique.

D'où le rapprochement entre les phénomènes hépatiques que nous étudions ici et la grande classe des phénomènes de sensibilisation.

8°) — Ces données nous permettent maintenant d'opposer l'*ictère médial* de la chimiothérapie, accident hépatique traduisant une *intolérance vaso-motrice*, à l'*ictère catarrhal*, réaction d'*intolérance tissulaire*, tout comme on pourrait opposer les *raschs cutanés* de la chimiothérapie du 10^{me} jour, de nature vaso-motrice, à l'érythrodermie arsénicale, plus tardive et de nature tissulaire.

Les deux ordres de phénomènes hépatiques et cutanés étant superposables, les différences d'ordre clinique, évolutive, etc., tiennent aux différences si profondes entre la glande hépatique et le revêtement cutané.

9°) — Mais surtout les différences d'ordre clinique et évolutives sont telles entre l'*ictère catarrhal* et l'*ictère médial* que l'identification de ce type particulier nous semble légitime.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
N. FIESSINGER.

Vu et permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- 1°) ANGELICI: Thèse Paris 1936.
- 2°) BRAILLON: Thèse Paris 1935.
- 3°) CAROLI et FERROIR: Société Méd. des Hôpt. de Paris. 1935: Urticaire et ictère catarrhal.
- 4°) CHEVALLIER et PAILLARD: L'ictère post-arséno-benzolique des syphilitiques.
- 5°) EPPINGER: Klin. Wochenschrift. 11 août 1934.
- 6°) FIESSINGER: Société Médicale des Hôpitaux. 10 octobre 1924.
- 7°) FIESSINGER: Annales de Médecine. 3 Mars 1925.
- 8°) FIESSINGER: Les traversées digestives.
- 9°) FLANDIN et P. VALLERY-RADOT: Société Méd. des Hôpitaux de Paris. 1922.
- 10°) GATÉ, THIERS, CUILLERET: Journal de Médecine de Lyon. 20 Mai 1932.
- 11°) LANGEVIN et BRULÉ: Société Méd. des Hôpitaux de Paris. 24 oct. 1919.
- 12°) MASSON: Thèse Lyon 1932.
- 13°) MARCOU-MUTZNER: Presse Médicale 1925, page 1286: Pathogénie de l'ictère catarrhal.
- 14°) MILIAN. Bulletin Société Dermatologie. Juillet 1914.

- 15°) MILIAN. Semaine des Hôpitaux de Paris 1927, page 217.
- 16°) SÉZARY. Pratique Médicale française N° 9. Sept. 1928.
- 17°) SÉZARY. Société de Dermatologie. 13 Déc. 1928.
- 18°) SICARD, HAGUENAU et KURDELSKI: Gazette des Hôpitaux. 14 Février 1920.
- 19°) Id. Société Médic. des Hôpitaux de Paris. 24 oct. 1919.
- 20°) TZANCK, BENSUADE et CACHIN: Les ictères de la chimiothérapie anti-syphilitique. Presse Médicale 1935. N° 69.
- 21°) TZANCK. Société de Dermatologie 1928. 13 Déc.
- 22°) TZANCK et NEGREANU. Ictère catarrhal de la chimiothérapie. Bulletin général de thérapeutique. N° 3. 1936.
- 23°) TZANCK, CACHIN et BOYER. Société Méd. des Hôpitaux de Paris 1937, page 217.
- 24°) TZANCK. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris. 15 Février 1935.
- 25°) TZANCK et COTTET. Presse Médicale. 14 Mars 1934.
-

